

## BAB II

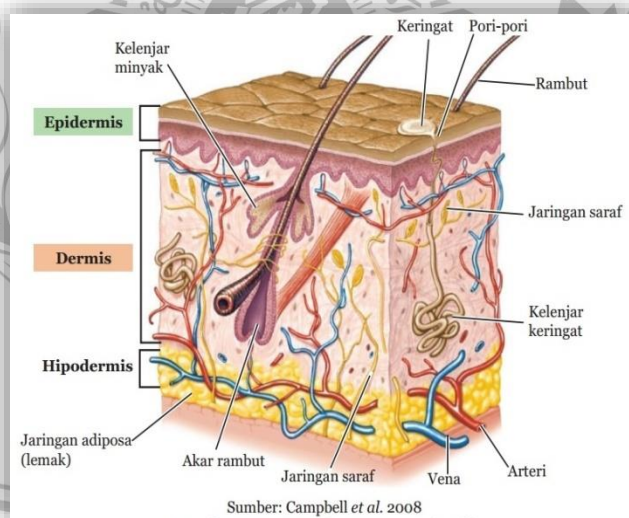
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tinjauan tentang Kulit

##### 2.1.1 Definisi Kulit

Kulit merupakan organ yang membungkus seluruh permukaan luar tubuh sekaligus merupakan organ terberat dan terbesar dari tubuh manusia yang meliputi 16% berat tubuh. Pada orang dewasa, sekitar 2,7 hingga 3,6 kg berat tubuhnya merupakan kulit dengan luas sekitar 1,5-1,9 meter persegi. Kulit terdiri dari jutaan sel kulit yang dapat mengalami kematian dan selanjutnya digantikan dengan sel kulit hidup yang baru tumbuh (Sari *et al.*, 2015). Kulit merupakan proteksi terhadap organ-organ yang terdapat dibawahnya dan membangun sebuah barrie yang memisahkan organ-organ internal dengan lingkungan luar. Kulit juga diperlukan untuk regulasi panas, sensasi dan membuat vitamin D (Tabri & Firmansyah, 2016).

##### 2.1.2 Struktur Kulit



**Gambar 2.1** Struktur Kulit (Campbell, 2008)

Kulit terdiri atas 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan jaringan epitel yang berasal dari ektoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat agak padat yang berasal dari mesoderm. Di bawah dermis terdapat

selapis jaringan ikat longgar yaitu hipodermis, yang pada beberapa tempat terutama terdiri dari jaringan lemak (Kalangi, 2013).

Epidermis merupakan lapisan paling luar kulit dan terdiri atas epitel berlapis gepeng dengan lapisan tanduk. Epidermis hanya terdiri dari jaringan epitel, tidak mempunyai pembuluh darah maupun limf; oleh karena itu semua nutrisi dan oksigen diperoleh dari kapiler pada lapisan dermis (Kalangi, 2013). Lapisan epidermis tebalnya 75-150  $\mu\text{m}$ , kecuali pada telapak tangan dan kaki yang berukuran lebih tebal. Telapak tangan dan telapak kaki mempunyai kulit yang lebih tebal daripada bagian tubuh yang lain disebabkan oleh adanya lapisan corneum di tempat itu (Sari *et al.*, 2015). Epidermis terdiri atas 5 lapisan yaitu, dari dalam ke luar, stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lusidum, dan stratum korneum (Kalangi, 2013).

Dermis merupakan jaringan metabolik aktif, mengandung kolagen, elastin, sel saraf, pembuluh darah dan jaringan limfatik. Ketebalan dermis bervariasi di berbagai tempat tubuh, biasanya 1-4 mm (Sari *et al.*, 2015). Dermis terdiri atas stratum papilaris dan stratum retikularis, batas antara kedua lapisan tidak tegas, serat antaranya saling menjalin. Stratum papilaris memiliki lapisan yang tersusun lebih longgar, ditandai oleh adanya papila dermis yang jumlahnya bervariasi antara 50 – 250/mm<sup>2</sup>. Sebagian besar papila mengandung pembuluh-pembuluh kapiler yang memberi nutrisi pada epitel di atasnya. Papila lainnya mengandung badan akhir saraf sensoris yaitu badan Meissner. Tepat di bawah epidermis serat-serat kolagen tersusun rapat (Kalangi, 2013).

Stratum retikularis memiliki lapisan ini lebih tebal dan dalam. Berkas-berkas kolagen kasar dan sejumlah kecil serat elastin membentuk jalinan yang padat ireguler. Pada bagian lebih dalam, jalinan lebih terbuka, rongga-rongga di antaranya terisi jaringan lemak, kelenjar keringat dan sebacea, serta folikel rambut. Lapisan retikular menyatu dengan hipodermis/fasia superfisial di bawahnya yaitu jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak. Jumlah Sel dalam dermis relatif sedikit. Sel-sel dermis merupakan sel-sel jaringan ikat seperti fibroblas, sel lemak, sedikit makrofag dan sel mast (Kalangi, 2013).

Hipodermis merupakan lapisan subkutan dibawah retikularis. Hipodermis berupa jaringan ikat lebih longgar dengan serat kolagen halus terorientasi terutama

sejajar terhadap permukaan kulit, dengan beberapa di antaranya menyatu dengan yang dari dermis. Sel-sel lemak di dalam hipodermis lebih banyak daripada dalam dermis. Jumlah sel-sel lemak pada hipodermis tergantung dengan jenis kelamin dan keadaan gizi (Kalangi, 2013).

## 2.2 Tinjauan tentang Jerawat

Jerawat (*acne vulgaris*) adalah suatu proses peradangan kronik kelenjar-kelenjar polisebasea yang ditandai dengan adanya komedo, papul, pustul dan nodul. Timbulnya jerawat dapat disebabkan oleh banyak faktor dan salah satu faktor yang paling berpengaruh adalah bakteri *Propionibacterium acnes* dan *Staphylococcus epidermidis* (Sari *et al.*, 2015). Jerawat terjadi karena adanya gangguan pada kulit yang ditandai dengan adanya peradangan dan disertai penyumbatan pada saluran kelenjar minyak dalam kulit. Ketika kelenjar minyak kulit terlalu aktif maka pori-pori akan tersumbat oleh timbunan lemak yang berlebihan sehingga bakteri penyebab jerawat tumbuh dan memicu terjadi inflamasi (Rahmi *et al.*, 2015).



**Gambar 2.2** Proses Terbentuknya Jerawat (Anonim, 2012)

Patofisiologi jerawat terjadi karena adanya 4 faktor yang saling berpengaruh antara lain hiperkeratinisasi folikuler, kolonisasi bakteri *Propionibacterium acnes*, peningkatan produksi sebum, dan inflamasi (Igarashi *et al.*, 2005). Peran *P.acnes* pada patogenesis jerawat adalah dengan memecah trigliserida. Salah satu komponen sebum menjadi asam lemak bebas sehingga terjadi kolonisasi *P.acnes*

yang mengaktivasi TLRs, PARs dan peptida antimikroba yang kemudian secara reguler mensekresi sitokin proinflamator (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$  atau *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) di dalam keratinosit dan sebosit manusia sehingga menyebabkan inflamasi (Beylot *et al.*, 2014).

Terapi yang digunakan untuk mengatasi jerawat (*acne vulgaris*) terdiri dari terapi farmakologi dan non farmakologi. Salah satu upaya terapi farmakologi adalah pemberian obat jerawat topikal yang dikategorikan menjadi dua yaitu obat jerawat tanpa resep dokter yang dijual bebas di pasaran dan obat jerawat dengan resep dokter. Obat jerawat tanpa resep dokter seperti benzoil peroksida, sulfur, dan asam salisilat memiliki efek samping iritasi dan tak jarang mengakibatkan parakeratolitik. Selain itu dokter pun tak jarang meresepkan penggunaan antibiotik seperti ampicilin, eritromisin atau klindamisin dan tetrasiklin (Nurdianti *et al.*, 2018). Penggunaan antibiotik dalam jangka waktu panjang dapat menyebabkan mikroba menjadi resistensi atau kebal terhadap antibiotik (Sari *et al.*, 2015).

## 2.3 Tinjauan tentang Emulgel

### 2.3.1 Emulgel

Emulsi adalah sitem dua fase, dimana salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain dalam bentuk tetesan kecil. Jika minyak yang merupakan fase pembawa maka disebut minyak dalam air (M/A). Sebaliknya, jika air yang merupakan fase terdispersi dan minyak merupakan fase pembawa maka disebut emulsi air dalam minyak (A/M) (Anonim, 2014). Gel atau jeli merupakan sistem semipadat yang terdiri dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan (Anonim, 2014). Emulgel adalah tipe emulsi minyak dalam air (M/A) atau air dalam minyak (A/M) yang dicampur dengan basis gel (Anwar *et al.*, 2014). Penggunaan sediaan topikal memberikan beberapa keuntungan seperti akses untuk menembus membran kulit lebih mudah serta memudahkan dan meningkatkan kenyamanan pasien. Penggunaan obat secara topikal diharapkan dapat meminimalisir efek samping yang berkaitan dengan toksisitas sistemik (Brown & Jones, 2005).

Bentuk sediaan yang efektif dalam terapi jerawat adalah sediaan gel. Sediaan gel dapat melekat pada kulit dalam waktu yang lama. Produk sediaan yang berbentuk gel biasanya membuat kulit menjadi kering sehingga cocok untuk kulit

yang berminyak. Kulit yang berminyak cenderung dapat menimbulkan jerawat dibanding kulit yang lebih kering. Pada kondisi kulit yang kering disarankan menggunakan bentuk sediaan yang berbentuk krim atau lotion untuk mengatasi jerawat karena kurang menyebabkan iritasi dibanding gel dan cairan (BPOM RI, 2015).

Emulgel yang diharapkan adalah emulgel dengan sifat atau karakteristik yang meliputi penetrasi obat yang baik, tidak berminyak saat diaplikasikan, menyebar dengan rata, tidak menghasilkan noda, lembab, bening dan nyaman digunakan (Olatunji, 2015).

Keuntungan penggunaan sediaan emulgel adalah sebagai berikut :

- a) Dapat membawa obat yang bersifat hidrofobik dan tidak larut air. Obat-obat hidrofobik tidak dapat dicampurkan secara langsung kedalam basis gel biasa karena kelarutan menjadi penghalang utama dan menjadi masalah ketika obat akan dilepaskan. Emulgel membantu mencampurkan obat hidrofobik kedalam fase minyak lalu globul minyak tersebut didispersikan dalam fase air dengan mencampurkannya pada basis gel.
- b) Stabilitas yang lebih baik. Sediaan transdermal/topikal lain memiliki stabilitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan emulgel. Misalnya sediaan serbuk bersifat higroskopis, krim yang menunjukkan inversi fase atau breaking dan salep dapat menjadi tengik karena menggunakan basis berminyak.
- c) Kapasitas penyerapan obat lebih baik bila dibandingkan dengan sistem partikulat seperti niosom dan liposom. Niosom dan liposom yang berukuran nano dan merupakan struktur vesikular dapat terjadi kebocoran sehingga dapat menyebabkan efisiensi penyerapan yang lebih rendah. Sedangkan gel yang merupakan konstituen dengan jaringan yang lebih luas dapat menyerap obat lebih baik.
- d) Memungkinkan biaya produksi yang lebih rendah. Pembuatan emulgel terdiri dari tahapan yang pendek dan sederhana sehingga memungkinkan untuk diproduksi. Tidak ada alat khusus yang dibutuhkan untuk memproduksi emulgel. Selain itu, bahan yang digunakan merupakan bahan yang mudah dijangkau secara ketersediaan dan ekonomis.

- e) Tidak memerlukan proses sonikasi yang intensif. Dalam membuat molekul vesikular memerlukan sonikasi yang dapat menyebabkan kebocoran atau degradasi obat. Namun, permasalahan ini tidak ditemui ketika membuat emulgel karena tidak memerlukan sonikasi.
- f) Emulgel dapat dibuat menjadi sediaan lepas terkendali untuk obat-obat dengan waktu paruh pendek (Panwar *et al.*, 2011).

Sediaan emulgel juga memiliki beberapa kekurangan, antara lain :

1. Susah dalam pembuatannya, karena emulgel digunakan bahan tambahan yang sesuai dan proses pencampurannya juga harus benar. Oleh karena itu, semua bahan tidak boleh dicampur bersamaan.
2. Sediaan emulgel ketika dicampurkan dapat tidak homogen, karena dalam proses pembuatan ada salah satu fase yang tidak baik atau belum siap dicampurkan.
3. Emulgel ketika sudah dioleskan sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat. Karena, salah satu fasenya mengandung air (Panwar *et al.*, 2011).

### 2.3.2 Stabilitas Fisik Emulgel

Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk obat atau kosmetik untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang ditetapkan selama penyimpanan dan penggunaan. Stabilitas fisik emulgel menjamin identitas, kekuatan, kualitas dan kemurnian suatu produk (Djajadisastra, 2004). Emulgel merupakan sediaan yang terdiri dari emulsi yang ditambahkan *gelling agent* maka stabilitas emulgel tergantung pada stabilitas emulsi yang dihasilkan. Emulsi yang stabil yaitu yang mampu mempertahankan sifat awalnya dan tetap terdistribusi merata dalam fase eksternal (Aulton, 2001). Suatu sistem emulsi dapat mengalami ketidakstabilan fisik yang bersifat *reversible* (*creaming* dan *flokulasi*) dan *irreversible* (koalesen dan inversi fase). Ketidakstabilan *reversible* dapat kembali ke keadaan awal dengan sedikit agitasi. Sedangkan *irreversible* dapat berakhir dengan terjadi pemisahan fase (Gadri *et al.*, 2012).

Umumnya suatu emulsi dianggap tidak stabil secara fisik jika :

- Fase dalam atau fase terdispersi pada pendiaman cenderung untuk membentuk agregat dari bulatan-bulatan.



- Jika bulatan-bulatan atau agregat dari bulatan naik ke permukaan atau turun ke dasar emulsi tersebut akan membentuk suatu lapisan pekat dari fase dalam (Ansel, 2008).

Parameter dalam menentukan ketidakstabilan fisik emulsi :

1. Flokulasi

Flokulasi merupakan proses dua atau lebih droplet bergabung menjadi droplet yang lebih besar tanpa kehilangan sifat masing-masing. Flokulasi merupakan prekursor terjadinya agregasi atau koalesse (Denton & Rostron., 2013).

2. *Creaming*

*Creaming* merupakan peristiwa pembentukan agregat dari bulatan fase dalam yang memiliki kecenderungan lebih besar untuk naik ke permukaan emulsi atau jatuh ke dasar emulsi daripada partikel-partikelnya. Menurut hukum Stoke laju *creaming* bergantung pada beberapa parameter yaitu ukuran droplet, perbedaan densitas kedua fase dan fase kontnyu. Untuk menurunkan laju *creaming* dapat dilakukan dengan memperkecil ukuran droplet atau meningkatkan viskositas fase eksternal (Sinko, 2012).

3. Koalesen

Koalesen adalah proses penggabungan droplet-droplet fase terdispersi menjadi droplet dengan ukuran yang lebih besar dari ukuran semula (Ma & Hadzija., 2013) dikarenakan pecahnya lapisan film yang terdapat dibagian antarmuka droplet (Lakkies, 2007). Koalesen dapat terjadi karena viskositas fase kontinyu yang tidak cukup dan/atau volume fase dalam yang tinggi dari total volume emulsi (Ma & Hadzija, 2013).

4. Inversi Fase

Pada fase ini terjadi perubahan tipe emulsi dari M/A menjadi A/M atau sebaliknya (Sinko, 2012).

5. *Cracking*

*Cracking* ditandai dengan terpisahnya emulsi menjadi dua fase yaitu fase air dan fase minyak tidak bercampur meskipun dilakukan pengocokan. *Cracking* merupakan kerusakan yang paling besar dari emulsi (Ansel, 2008).

### 2.3.3 Formulasi Emulgel

Formulasi yang dibuat berdasarkan acuan formula emulgel ekstrak binahong pada tabel berikut :

Nama Bahan	Penggunaan (%)
Ekstrak	0,05
Minyak Zaitun	5,00
Karbopol 940	2,00
Span 20	1,40
Tween 60	3,60
Propilenglikol	5,00
NaOH	0,60
Propil paraben	0,1
Metil paraben	0,1
Butil Hidroksi Toluen (BHT)	0,03
Etanol 96%	3
Aquadest	Ad 100

**Tabel II.1** Formulasi Acuan Emulgel Binahong (Yani *et al.*, 2016)

### 2.3.4 Evaluasi Emulgel

Evaluasi sediaan dilakukan untuk mengetahui apakah sediaan yang dibuat telah sesuai dengan kriteria yang ditentukan dan mencapai hasil yang maksimal (Barry, 1983). Evaluasi sediaan emulgel meliputi :

1. Organoleptis

Pengujian organoleptik dilakukan dengan cara pengamatan langsung bentuk, warna dan bau sediaan (Ardana *et al.*, 2015).

2. Uji pH

Pengukuran pH sediaan dilakukan dengan menggunakan pH meter, dengan cara alat terlebih dahulu dikalibrasi dengan menggunakan larutan dapar standar pH netral (pH 7,00) dan larutan dapar pH asam (pH 4,00) hingga alat menunjukkan harga pH tersebut. Kemudian elektroda dicuci dengan air suling, lalu dikeringkan dengan kertas *tissue*. Selanjutnya elektroda dicelupkan ke dalam sediaan sebanyak 3 gram yang sudah diencerkan dengan air 30 ml, sampai alat menunjukkan harga pH yang konstan. Angka yang ditunjukkan pH meter merupakan harga pH sediaan. pH sediaan basis gel harus sesuai dengan



pH kulit yaitu 4,5-6,5. *Range* pH normal kulit yaitu 5,0-6,8 (Ardana *et al.*, 2015).

### 3. Daya Sebar

Daya sebar adalah kemampuan dari suatu sediaan untuk menyebar di tempat aplikasi. Hal ini berhubungan dengan sudut kontak sediaan dengan tempat aplikasinya. Daya sebar merupakan salah satu karakteristik yang bertanggung jawab dalam keefektifan pelepasan zat aktif dan penerimaan konsumen dalam penggunaan sediaan semisolid. Diameter permukaan yang dihasilkan dengan naiknya pembebanan menggambarkan karakteristik daya sebar. Faktor-faktor yang memengaruhi daya sebar yaitu viskositas sediaan, lama tekanan dan temperatur tempat aksi (Garg *et al.*, 2002). Pengukuran daya sebar yaitu sebanyak 0,5 gram sediaan diletakan diatas kaca bulat berdiameter 15 cm, kaca lainnya diletakan diatasnya dan dibiarkan selama 1 menit, diukur diameter sebar gel. Setelahnya, ditambahkan 150 gram beban tambahan dan didiamkan selama 1 menit lalu diukur diameter yang konstan. Syarat daya sebar untuk sediaan topikal yaitu 5-7 cm (Ardana *et al.*, 2015).

### 4. Tipe Emulsi

Sediaan diletakkan pada kaca objek, ditetaskan larutan *methylen blue*. Kemudian ditutup dengan cover glass dan diamati dengan mikroskop. Apabila zat warna tersebar pada sediaan maka tipe emulsi M/A, jika zat warna tidak tersebar merata maka tipe emulsi A/M (Yenti *et al.*, 2014).

### 5. Viskositas

Pengujian viskositas ini dilakukan untuk mengetahui besarnya suatu viskositas dari sediaan, dimana viskositas tersebut menyatakan besarnya tahanan suatu cairan untuk mengalir. Makin tinggi viskositas maka makin besar tahanannya (Voigt, 1994).

Viskositas ditunjukkan dengan persamaan:

$$\eta = \frac{\sigma}{\gamma}$$

Keterangan:

$\eta$  : Viskositas

$\sigma$  : Gaya Geser (*Shearing stress*)

$\gamma$  : Kecepatan geser (*Shearing rate*)

Penentuan viskositas sediaan emulgel dilakukan dengan menggunakan peralatan uji viskositas (*Brookfield Engineering Labs. INC*) digital dengan menggunakan spindel LV 4 atau 64. Pembacaan hasil viskositas dalam Cps. Pengukuran dilakukan pada emulgel yang baru dibuat. Pengukuran viskositas emulgel diukur menggunakan alat viskometer *Brookfield*. Sebanyak 50 gram emulgel dimasukkan ke dalam beaker glass, kemudian memasang *spindle* dan rotor dijalankan dengan kecepatan 30 rpm. Setelah viskometer menunjukkan angka yang stabil, hasilnya dicatat kemudian dikalikan dengan faktor koreksi. Sediaan topikal yang dapat diterima adalah 50-1000 dPa.s dan optimalnya sebesar 200 dPa.s (Lachman *et al.*, 1994).

#### 6. Homogenitas

Homogenitas sediaan ditunjukkan dengan ada atau tidaknya butiran kasar. Homogenitas berkaitan dengan keseragaman kandungan jumlah zat aktif dalam penggunaan sediaan (Lachman *et al.*, 1994). Pengujian homogenitas dilakukan dengan cara mengoleskan sampel gel pada sekeping kaca atau bahan transparan lain yang cocok, sediaan harus menunjukkan susunan yang homogen dan tidak terlihat adanya butiran kasar. Pengujian dilakukan pada tiap rentang waktu tertentu selama 30 hari yakni pada minggu pertama, kedua, ketiga dan keempat (Ardana *et al.*, 2015).

#### 7. Stabilitas Sediaan

Stabilitas dapat didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan, sifat dan karakteristiknya sama dengan yang dimilikinya pada saat produk dibuat (Dirjen POM, 1995). Tujuan pemeriksaan kestabilan obat adalah untuk menjamin bahwa setiap batch obat yang didistribusikan tetap memenuhi persyaratan yang ditetapkan meskipun sudah cukup lama dalam penyimpanan. Pemeriksaan kestabilan digunakan sebagai dasar penentuan batas kadaluwarsa, cara-cara penyimpanan yang perlu dicantumkan dalam label. (Lachman *et al.*, 1994). Metode uji stabilitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Freeze thaw* dan *real time*. Uji *freeze thaw* dilakukan dengan prosedur sampel disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam lalu dipindahkan ke dalam oven bersuhu 40°±2°C selama 24 jam (satu siklus). Uji

stabilitas dilakukan sebanyak 6 siklus. Diamati perubahan fisik yang terjadi apakah terjadi pemisahan selama 12 hari (Dewi, 2014). Pada hari pertama dilakukan uji stabilitas *real time*. Sediaan diletakkan pada ruangan dengan suhu  $30 \pm 2^\circ\text{C}$ /  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  sesuai ICH, pada penelitian ini dilakukan selama 30 hari (Danimayostu, 2017).

## 2.4 Minyak cengkih

Minyak cengkih diproduksi melalui proses destilasi bunga, tangkai bunga, dan daun-daun pohon cengkih *Eugenia aromatica*. Senyawa eugenol secara biologis merupakan bagian yang paling aktif dari semen *zinc oxide eugenol*, dimana kemampuan *eugenol* dalam memblok transmisi impuls syaraf sangat bermanfaat dalam mengurangi rasa nyeri pada pulpitis (Haque, 2015). Tanaman cengkih (*Syzigium aromaticum*) merupakan tanaman rempah yang dapat ditemukan di Indonesia dan dimanfaatkan dalam industri rokok, makanan dan obat-obatan (Sidabutar *et al.*, 2016).

Cengkih termasuk suku *Myrtaceae* yang banyak ditanam di beberapa negara termasuk Indonesia. Tanaman ini berpotensi sebagai penghasil minyak atsiri. Minyak cengkih dapat diperoleh dari bunga cengkih (*Minyak cengkih*), tangkai atau gagang bunga cengkih (*Clove Steam Oil*) dan dari daun cengkih (*Clove Leaf Oil*) (Hadi, 2012). Minyak cengkih berupa cairan yang berbau khas dan memiliki rasa pedas, berwarna transparan dan aroma yang spesifik. Minyak cengkih berupa cairan yang memiliki massa yang lebih berat dari air dan dapat larut dalam alkohol (Widayat *et al.*, 2015).

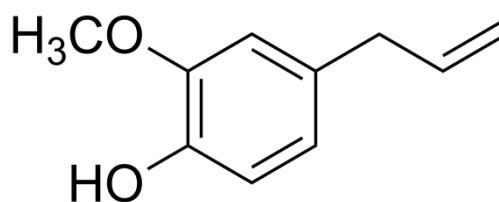


**Gambar 2.3** *Syzygium aromaticum* (Anonim, 2012)

Cengkih (*Syzygium aromaticum*) termasuk jenis tumbuhan perdu yang dapat memiliki batang pohon besar dan berkayu keras. Cengkih mampu bertahan hidup puluhan bahkan sampai ratusan tahun, tingginya dapat mencapai 20-30 meter dan cabang-cabangnya cukup lebat. Bunga dan buah cengkih akan muncul pada ujung ranting daun dengan tangkai pendek serta bertandan. Pada saat masih muda bunga cengkih berwarna keungu-unguan, kemudian berubah menjadi kuning kehijauan dan berubah lagi menjadi merah muda apabila sudah tua. Sedangkan bunga cengkih kering akan berwarna cokelat kehitaman dan berasa pedas karena mengandung minyak atsiri (Thomas, 2016). Minyak cengkih merupakan minyak atsiri yang diperoleh dengan cara penyulingan, ekstraksi dengan pelarut, dan ekstraksi dengan lemak padat (Hadi, 2012).

#### **2.4.1 Kandungan Minyak cengkih**

Minyak cengkih merupakan minyak atsiri yang berasal dari tanaman cengkih (*Syzygium aromaticum*) yang termasuk family *Myrtaceae*. Minyak cengkih mengandung komponen terbesar yaitu *eugenol* 70-80% yang memiliki efektivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Latifah *et al.*, 2016). Senyawa *eugenol* merupakan komponen utama yang terkandung dalam minyak atsiri cengkih. *Eugenol* mengandung senyawa aktif seperti saponin, flavonoid, tannin, dan minyak atsiri (Rorong, 2008).



**Gambar 2.4** Struktur Molekul Eugenol

Berdasarkan analisis GS-MS minyak cengkih memiliki total 21 senyawa dengan kadar tertinggi *eugenol* 88,58% berdasarkan tabel berikut :

**Tabel II.2** Kandungan Minyak Cengkih (Pullikotil & Nath, 2015)

No	Komponen	Persentase
1	2-Heptanone	0,93232
2	Ethyl hexanoate	0,66098
3	B-Caryophyllene	1,38830
4	A-Humulene	0,19985
5	Calamenene	0,10538
6	Calacorene	0,11437
7	Eugenol	88,58535
8	Eugenyl acetat	5,62086
9	Humulenol	0,27527
10	$\alpha$ -pinene	0,04
11	p-cymene	0,01
12	Limonene	0,01
13	2-heptyl cetate	0,04
14	(E)- $\beta$ -Ocimene	0,33
15	2-Nanaone	0,02
16	Lanolol	0,01
17	Methyl salicylate	0,07
18	p-Allyl phenol	0,19
19	A-Copaene	0,10
20	A-Cadinene	0,04
21	Caryophyllene oxide	0,02

#### 2.4.2 Khasiat Minyak cengkih

Jika dilihat dari komposisi zat kimianya, minyak cengkih memiliki kandungan zat saponin, tannin, flavonoid, dan polifenol yang mampu membantu proses penyembuhan luka. Senyawa tersebut memiliki efek farmakologis sebagai antiinflamasi, antioksidan, analgesik, fungisidal, dan bakterisidal yang berpotensi dalam memperpendek proses inflamasi serta meningkatkan proses angiogenesis (Fattimatuazzahroh *et al.*, 2015).

Kandungan *eugenol* (4-allyl-2-methoxyphenol) dalam minyak atsiri bunga cengkeh telah banyak diteliti terbukti memiliki aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Rahmawati *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian yang dilakukan menyatakan bahwa ekstrak cengkih dan *eugenol* dapat menekan inflamasi yang disebabkan oleh *propionibacterium acnes* (Tsai *et al.*, 2017).

#### 2.4.3 Mekanisme Minyak cengkih sebagai Antiinflamasi

Mekanisme kerja *eugenol* sebagai anti inflamasi melalui penghambatan terhadap sintesis prostaglandin dan *neutrofil chemotaxis*, selain itu juga mampu menghambat faktor *nuclear factor-kB* (NF-kB) dalam mengaktivasi faktor *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan menghambat ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) dalam lipopolisakarida (LPS) yang dirangsang makrofag (Rahmawati *et al.*, 2017).

#### 2.5 Tea Tree Oil

*Tea tree oil* diproduksi dari tanaman *Melaleuca alternifolia* dalam perkebunan skala besar di New South Wales dan Queensland, Australia. Pemberian nama “*Tea Tree*” karena tanaman ini awalnya digunakan untuk membuat teh aromatik (European Medicines Agency, 2013).

*Tea tree oil* minyak yang berasal dari tanaman *Melaleuca alternifolia*, ini sudah digunakan untuk pengobatan oleh Suku Aborigin sejak berabad-abad lalu dan sudah diidentifikasi sebagai antibiotik oleh *New South Wales chief chemist* tahun 1920. Sejak dekade lalu, *tea tree oil* ditemukan memiliki aktivitas antijamur, antibakteri, antivirus dan antiinflamasi (Australia Tea Tree Industry Association, 2007). 2% minyak essensial diperoleh dari daun *Melaleuca alternifolia* melalui ekstraksi dengan pelarut organik lipofilik atau dengan destilasi uap. *Tea tree oil* ini tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, memiliki bau khas dan memiliki



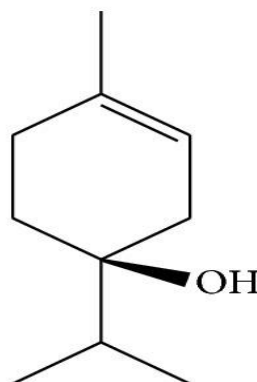
kandungan terpen yang tinggi (lebih dari 50-60%), memiliki BJ 0,89, tidak larut dalam air tetapi larut dalam sebagian besar pelarut organik (Saller *et al.*, 1998).



**Gambar 2.5** *Melaleuca alternifolia* (Skraskova, 2017)

#### 2.5.1 Kandungan *Tea Tree Oil*

*Tea tree oil* memiliki kandungan utama terpinen-4-ol (37,7%),  $\gamma$ - terpinen (21,25%),  $\alpha$ -terpinen (10.5%), dan terpinolen (3.65%) (Ninomiya, 2013). Terpinen-4-ol adalah komponen utama yang memiliki aktivitas sebagai antimikroba (Kumari, 2013).



**Gambar 2.6** Struktur Molekul Terpinen-4-ol



Berikut komponen kandungan *tea tree oil* :

Nama Senyawa Kimia	Persentase
$\alpha$ -pinene	1-6
Sabinene	0-3,5
$\alpha$ -terpinene	5-13
Limonene	0,5-1,5
$\rho$ -cymene	0,5-8
1,8, cineole	0-15
$\gamma$ -terpinene	10-28
Terpineolene	1,5-5
Terpinen-4-ol	30-48
$\alpha$ -terpineol	1,5-8
Aromadendrene	0-3
Ledene	0-3
$\delta$ -cadinene	0-3
Globulol	0-1
Viridiflorol	0-1

**Tabel II.3** Kandungan *Tea Tree Oil* (Mertas *et al.*, 2015)

### 2.5.2 Khasiat *Tea Tree Oil*

*Tea tree oil* memiliki efek antifungal yang kuat dan aman digunakan, hal ini karena adanya *terpinen-4-eugenol*,  *$\alpha$ -terpineol* dan *1,8 cineole* sebagai komponen. Secara umum *tea tree oil* mempunyai khasiat antibakteri, antifungal, antiinflamasi, antiviral dan antiprotozoal dengan spektrum yang luas (Lestaringrum *et al.*, 2011). *Tea tree oil* mempunyai aktivitas spesifik dalam penggunaan topikal, seperti untuk terapi jerawat, luka bakar dan infeksi kulit lainnya. Oleh karena itu, manfaatnya yang luas di bidang farmasi dan kosmetik sudah dipertimbangkan (Ramadass & Thiagarajan, 2015).

Potensi aktivitas antibakteri *tea tree oil* dalam sediaan topikal dengan MIC 0,06-0,5% untuk bakteri spektrum luas, kecuali untuk *Pseudomonas aeruginosa* dengan MIC 2-8%. Kemampuan *Tea tree oil* sama dengan kemampuan antibakteri

sintetik untuk melawan bakteri *Staphylococcus aureus* (Thomas *et al.*, 2016). Kemampuan aktivitas antibakteri dari *tea tree oil* dibandingkan dengan asam karbolat atau fenol, menunjukkan hasil 11 kali lipat lebih aktif dengan uji koefisien Rideal-Walker (RW). Dengan demikian *tea tree oil* disarankan menjadi pilihan terapi (Salvatori *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian pada studi *in vitro* menunjukkan keefektifan *tea tree oil* untuk menghambat beberapa bakteri kulit yang umum. Komponen senyawa kimia dalam *tea tree oil* (*terpinen-4-ol*,  *$\alpha$ -terpineol*,  *$\alpha$ -pinen*, dan *cineol*) memiliki efek untuk menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Propionibacterium acnes* (Raman *et al.*, 1995). Penelitian yang telah dilakukan menyarankan untuk menggunakan 5% *tea tree oil* secara topikal untuk pengobatan antibakteri (Enshaleh *et al.*, 2007). Sebuah uji klinis dengan desain studi *double blind* telah dilakukan untuk mengetahui efektifitas gel *tea tree oil* 5% dalam mengobati jerawat ringan sampai sedang yang dibandingkan dengan lotion benzoyl peroxide 5%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa keduanya menunjukkan hasil yang signifikan dalam mengobati jerawat dengan mengurangi jumlah lesi yang meradang dan non-radang (Hammer, 2015).

### 2.5.3 Mekanisme *Tea tree oil* sebagai Antibakteri dan Antiinflamasi

Komponen senyawa kimia dalam *tea tree oil* (*terpinen-4-ol*,  *$\alpha$ -terpineol*,  *$\alpha$ -pinen*, dan *cineol*) memiliki efek untuk menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Propionibacterium acnes* (Raman *et al.*, 1995). *Tea tree oil* menunjukkan aktivitas antibakteri dengan mengganggu permeabilitas membran sehingga menyebabkan sel tersebut mati (Lahkar *et al.*, 2013).

Mekanisme *terpinen-4-ol* untuk membunuh bakteri yaitu dengan merusak dinding sel bakteri, ditunjukkan dengan hilangnya materi inti sel dan K<sup>+</sup>, mengganggu keseimbangan garam dalam sel, dan adanya penghambatan respirasi glukosa dalam pengamatan mikroskop elektron setelah dilakukan pemberian *tea tree oil* secara *in vitro* pada bakteri (Gustafson *et al.*, 1998).

*Terpinen-4-ol* pada konsentrasi 0,1255 dapat menghambat produksi beberapa mediator inflamasi seperti faktor nekrosis tumor alfa, interleukin-1 $\beta$  dan

prostaglandin E2, serta produksi superoksida yang mengurangi respon inflamasi (Thomas *et al.*, 2016).

## 2.6 Tinjauan Bahan Tambahan

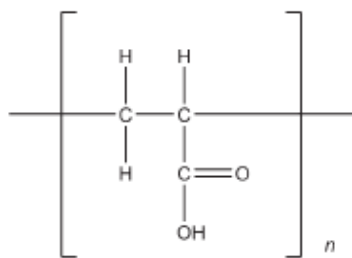
### 2.6.1 Carbomer

Sinonim dari *carbomer* adalah *Acritamer*; *acrylic acid polymer*; *carboxy polymethylene*, *polyacrylic acid*; *Pemulen*; *Ultrez*. *Carbomer* memiliki konsentrasi 0,1% w/v dengan bahan pengawet 0,5-2,0%. *Carbomer* berwarna putih, lembut serbuk higroskopis dengan bau lemah dan khas. Bahan ini dapat mengembang dalam air dan gliserin dan setelah dinetralisasi dalam etanol (95%) *carbomer* tidak melarut tetapi mengembang. *Carbomer* tidak kompatibel terhadap fenol, polimer kationik, asam kuat dan elektrolit level tinggi. Pada penggunaan sebagai *gelling agent* 0,5-2%, *emulsifying agent* 0,1-0,5%, *suspending agent* 0,5-1,0%, *tablet binder* 5,0-10,0% (Rowe *et al.*, 2009).

*Carbomer* adalah polimer sintetik asam akrilat dengan berat molekul besar yang mempunyai ikatan silang dengan alil sukrosa atau sebuah alil eter dari pentaerythritol. Carbopol memiliki kemampuan mengental paling baik pada viskositas yang tinggi, serta pada formulasi gel topikal hidroalkoholik *carbomer* menghasilkan warna yang jernih (Rowe *et al.*, 2009).

Pemakaian *carbomer* dalam formula ini adalah sebagai *gelling agent* yang merupakan pembentuk gel, komponen ini sangat berpengaruh pada sifat fisik gel. *Gelling agent* harus bersifat aman, tidak bereaksi dengan komponen penyusun gel lain dan inert. *Carbomer* dipilih karena bahan ini merupakan *gelling agent* yang sangat umum digunakan (Rowe *et al.*, 2009).

Polimer *carbomer* dapat menyerap air dalam jumlah yang banyak. Pada pH asam *carbomer* akan membentuk polimer fleksibel. Polimer ini akan mengembang sampai 1000 kali dari volume asal dan diameternya ikut mengembang sampai 10 kali dalam bentuk gel ketika dilarutkan dalam air dengan pH di atas pKa 6 (Rowe *et al.*, 2009).

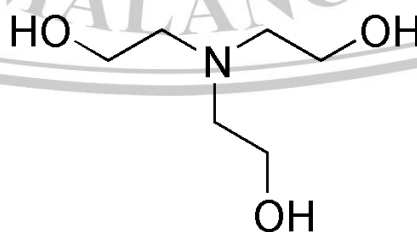


**Gambar 2.7** Struktur Molekul Carbomer (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.6.2 Triethanolamine (TEA)

Nama lain dari TEA adalah trihydroxytriethylamine, trolaminum. TEA merupakan cairan kental tidak berwarna hingga kuning pucat, memiliki bau lemah seperti amonia. TEA memiliki titik leleh 20-21°C. Pada suhu 20°C dapat bercampur dengan aseton, karbon tetraklorida, metanol, dan air. Bahan ini sangat mudah larut dalam benzena (1:24 bagian) dan etil eter (1:633 bagian).

TEA berfungsi sebagai *alkalizing agent* dan *emulsifying agent* dengan konsenstrasi 2-4% v/v. Ketika bercampur dengan asam lemak seperti asam stearat atau asam oleat, TEA akan membentuk garam larut air yang memiliki karakteristik seperti sabun dengan pH 8, sehingga dapat digunakan sebagai emulgator yang dapat menstabilkan emulsi tipe m/a. TEA bersifat basa digunakan untuk menetralisasi *carbomer*. Penambahan TEA pada *carbomer* akan membentuk garam yang larut. Sebelum netralisasi, *carbomer* di dalam air akan ada dalam bentuk tak terion pada pH sekitar 3. Pada pH ini, polimer akan menggeser kesetimbangan ionik membentuk garam yang larut. Hasilnya adalah ion yang tolak menolak dari gugus karboksilat dan polimer menjadi kaku dan rigid, sehingga meningkatkan viskositas. TEA biasanya digunakan untuk formulasi secara topikal (Rowe *et al.*, 2009).

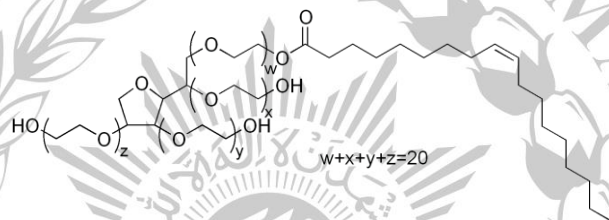


**Gambar 2.8** Struktur Molekul TEA (Rowe *et al.*, 2009)

### 2.6.3 Polioxyethilen Sorbiton Monooleat (Tween 80)

Tween 80 memiliki sinonim Polysorbate 80, *Polyoxyethylene 20 oleate*; Kremofor PS 80; *Drewpone 80K*; *Durfax 80*; *Montanox 80*; *Ritabate 80*; *TegoSMO 80*; Capmul POE-O; Hodag PSMO-20. Rumus molekul dari tween 80 adalah C<sub>32</sub>H<sub>60</sub>O<sub>10</sub>. Tween 80 kental seperti minyak, jernih, berwarna kuning bau asam lemak khas. Bahan ini mudah larut dalam air, etanol 95%, etil asetat dan menthol, sukar larut dalam paraffin cair dan minyak biji kapas.

Tween 80 akan mengalami perubahan warna atau mengendap bila campur dengan substansi seperti fenol, tanin, dan material seperti arang. Tween 80 digunakan secara luas dalam sediaan farmasi sebagai *dispersing agent*, *emulsifying agent*, *nonionic surfactant*, *solubilizing agent*, *suspending agent*, dan agen pembasah.



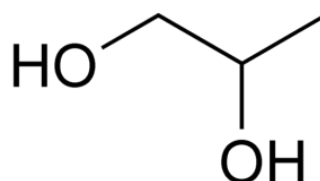
**Gambar 2.9** Struktur Molekul Tween 80

### 2.6.4 Propilenglikol

Nama lain propilenglikol antara lain Methyl ethylene glikol, metil glikon. Rumus molekul propilenglikol C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> dan berat molekul 76,09. Propilenglikol adalah cairan jernih, tidak berwarna, kental, praktis tidak berbau manis, rasa sedikit tajam mirip gliserin. Propilen glikol memiliki titik leleh 59°C. Propilen glikol larut dalam aseton, kloroform, etanol (95%), gliserin, air, larut pada 1 dari 6 bagian dari eter, tidak larut dalam minyak mineral ringan atau *fixed oil*, tetapi melarutkan beberapa minyak esensial.

Propilenglikol berfungsi sebagai pengawet antimikroba, humektan dngan konsentrasi  $\approx 15\%$  dan sebagi pelarut. Propilenglikol telah banyak digunakan sebagai pelarut, ekstraktan, dan pengawet berbagai formulasi parenteral dan nonparenteral. Propilenglikol stabil bila dicampur dengan etanol (95%), gliserin, atau air; larutan mengandung air dapat disterilkan dengan autoklaf. Propilenglikol bersifat higroskopis, sebaiknya disimpan dalam wadah tertutup baik, terlindung dari

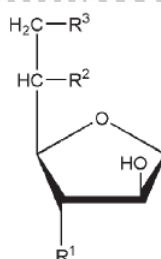
cahaya, di tempat sejuk dan kering. Propilenglikol inkompatibel dengan oksidator seperti kalium permanganat (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 2.10** Struktur Molekul Propilenglikol (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.5 Sorbitan Monolaurate (Span 20)

Nama lain dari span 20 adalah Sorbitan monolaurate, Sorbitan lauras. Rumus molekul dari sorbitan monolaurat  $C_{18}H_{34}O_6$  dan berat molekulnya adalah 346. Ester sorbitan secara luas digunakan dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sebagai surfaktan non-ionik lipofilik. Ester sorbitan secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai agen pengemulsi dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Ketika digunakan sebagai agen pengemulsi tunggal, ester sorbitan menghasilkan emulsi air dalam minyak yang stabil dan mikroemulsi, namun ester sorbitan lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi polysorbate untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe M/A atau A/M. Kadar yang digunakan apabila dikombinasikan dengan pengemulsi hidrofilik lain adalah 1-10% (Rowe *et al.*, 2009)



**Gambar 2.11** Struktur Molekul Span 20 (Rowe *et al.*, 2009)

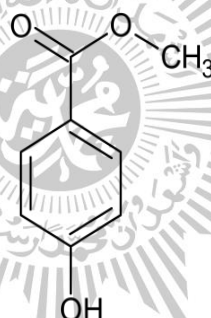
#### 2.6.6 Methylparaben (Nipagin)

Nama lain dari nipagin adalah Asam 4-hidroksibenzoat metal ester, metal *p*-hidroksibenzoat, *Methylparaben*; *Aseptoform M*; *CoSept M*; *E218*; *4-hydroxybenzoic acid methyl ester*; *metagin*; *Methyl Chemosept*; *methylis parahydroxybenzoas*; *methyl p-hydroxybenzoate*; *Methyl Parasept*; *Solbrol M*; *Tegosept M*; *Uniphen P-23*. Nipagin memiliki rumus molekul  $C_8H_8O_3$  dan berat



molekul 152.15. Nipagin berbentuk kristal tidak berwarna atau kristal serbuk berwarna putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau dan sedikit rasa membakar. Pada suhu 250°C nipagin larut dalam 2 bagian etanol, 3 bagian etanol 95%, 6 bagian etanol 50%, 200 bagian etanol 10%, 10 bagian eter, 60 bagian gliserin, 2 bagian methanol, praktis tidak larut dalam minyak mineral, 5 bagian propilen glikol, 400 bagian air 250°C dan 30 bagian air 800°C.

Nipagin berfungsi sebagai zat pengawet. Pada sediaan topikal, digunakan pada konsentrasi 0,02-0,3%. Nipagin dapat menghambat aktivitas mikroba pada pH 4-8. Dengan meningkatkannya pH akan membentuk anion phenolat yang dapat menyebabkan penurunan efektifitas antimikroba. Aktivitas antimikroba nipagin berkurang jika terdapat surfaktan nonionik seperti polisorbat 80 karena miselisasi. Penambahan propilen glikol sebesar 10% menunjukkan efek potensial dalam mencegah interaksi antara paraben dengan polisorbat 80. Nipagin inkompatibel dengan bentonit, magnesium trisiklik, talk, tragakan, sodium alginate, minyak esensial, sorbitol dan atropine (Rowe *et al.*, 2009).



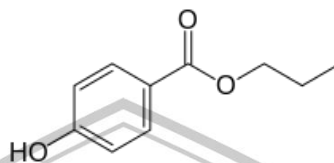
**Gambar 2.12** Struktur Molekul Nipagin (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.7 Propil Paraben (Nipasol)

Nama lain propil paraben yaitu nipasol, propagin, propil butex, dan lain-lain. Propil paraben berbentuk serbuk putih, kristal, tidak berbau, dan tidak berasa. Rumus molekul propil paraben adalah  $C_{10}H_{12}O_3$  dan berat molekul 180,20. Nipasol merupakan serbuk hablur putih atau kristalin, yang tidak berbau dan tidak berasa. Rumus molekul dari nipasol adalah  $C_{10}H_{12}O_3$  dan berat molekul 80,20. Nipasol sangat mudah larut dalam etanol 95%, etanol 50%, dan propilen glikol. Larut dalam aseton, eter, 1,1 bagian etanol, 5,6 bagian etanol 50%, 250 bagian gliserin, 3330 bagian minyak mineral, 70 bagian minyak kacang, 4350 bagian air (15°C), 2500 bagian air dan 225 bagian air (80°C).



Penggunaan sebagai antimikroba pada sediaan topikal digunakan pada konsentrasi 0,01-0,6%. Sama halnya dengan metil paraben, aktivitas antimikrobanya akan menurun pada pH lebih dari 8. Kombinasi dengan paraben lain dapat meningkatkan efektifitasnya (Rowe *et al.*, 2009).

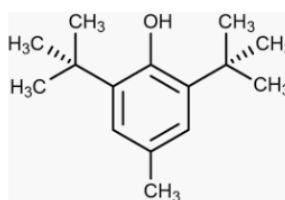


**Gambar 2.13** Struktur Molekul Nipasol (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.8 Butylated Hydroxytoluene (BHT)

Nama lain dari Butylated Hydroxytoluene atau BHT adalah Agidol, BHT, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol, 2,6-di-tert-butyl-p-cresol, Embanox BHT; Impruvol, Nipanox BHT, Tenox BHT, Topanol, Vianol, butylhydroxytoluenum. BHT memiliki rumus molekul  $C_{15}H_{24}O$  dengan berat molekul 220,35 dan titik lebur  $70^{\circ}\text{C}$ . BHT berbentuk serbuk kristal atau padat kuning putih atau pucat dengan aroma fenolik yang samar. BHT praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larutan alkali hidroksida, dan asam mineral encer. BHT bebas larut dalam acetone, benzena, etanol 95%, eter metanol, toluen, berbagai minyak dan minyak mineral.

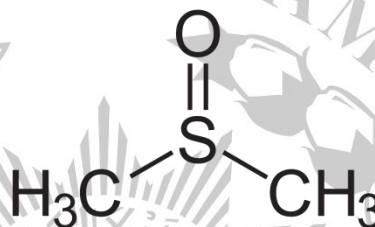
BHT digunakan sebagai anti oksidan dalam kosmetik, makanan, dan obat-obatan, dapat digunakan juga sebagai anti virus. Pada sediaan topikal, BHT digunakan sebagai anti oksidan dengan kadar 0,0075-0,1%. BHT memiliki inkompatibilitas dengan agen pengoksidasi kuat seperti peroksida dan permanganat dapat menyebabkan pembakaran spontan. Garam ferri dapat menyebabkan perubahan warna dan hilangnya aktifitas. Pemanasan dengan katalitik asam menyebabkan dekomposisi cepat dengan pelepasan gas isobutena yang mudah terbakar (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 2.14** Struktur Molekul BHT (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.9 Dimetil Sulfoxid (DMSO)

Nama lain dari DMSO adalah deltan, dimethylis sulfoxidum, dimetil sulphoxide, kemsol. Rumus molekul DMSO adalah  $C_2H_6OS$  dan berat molekul 78,13. DMSO akan bereaksi dengan bahan-bahan yang teroksidasi. DMSO dapat digunakan sebagai pelarut dan enhancer. DMSO dapat meningkatkan penetrasi obat topikal karena kemampuannya untuk memasukkan air ke stratum korneum. Sebagai enhancer DMSO dapat digunakan dengan konsentrasi 15%. Peningkatan permeabilitas yang signifikan umumnya memerlukan konsentrasi yang lebih tinggi yaitu 60-80% (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 2.15** Struktur molekul DMSO (Rowe *et al.*, 2009)

#### 2.6.10 Aqua destilata

Aqua destilata digunakan sebagai pelarut. Aquades memiliki karakteristik jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak berasa. Rumus molekulnya adalah  $H_2O$  dan berat molekulnya adalah 18,02. Pada umumnya aquades larut pada berbagai pelarut polar (Depkes RI, 2014).